Eliasson, W

Königsberg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0150

Beiträge zur Lehre

von dem

Schicksal des Morphins im lebenden Organismus.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und öffentlich vertheidigt

am 24. Juni 1882, Mittags 12 Uhr,

von

W. Eliassow,
prakt. Arzt.

Opponenten:

Dr. F. Eschle, prakt. Arzt.
H. Stern, cand. med.

Königsberg.
Hartungsche Buchdruckerei.

Seinen verehrten Lehrern

Herrn Professor Dr. M. Jaffé

und

Herrn Professor Dr. R. Schneider

in Hochachtung gewidmet

vom

Verfasser.

Seit den von Kauzmann unter Dragendorff's Leitung ausgeführten Untersuchungen[1]) war die Ueberzeugung allgemein verbreitet, dass das dem lebenden thierischen Organismus einverleibte Morphin sich in demselben fast gar nicht zersetze, sondern zum grössten Theil durch den Harn unverändert ausgeschieden werde. So sagt v. Boeck in seinen „Intoxicationen mit giftigen Pflanzenbestandtheilen"[2]): „Sobald die Opiumalkaloide ins Blut aufgenommen sind, kommen sie natürlich in alle Organe und werden vielleicht zum Theil zersetzt, zum grössten Theil jedoch wieder unverändert ausgeschieden und zwar hauptsächlich durch den Harn." Dragendorff selbst[3]) äussert sich über das Ergebniss der genannten Untersuchungen folgendermassen: „. . . Bei Vergiftungsversuchen an Thieren, die unter meiner Betheiligung von Herrn Kauzmann ausgeführt worden, liess sich sehr bald eine beträchtliche Ausscheidung des Giftes (Morphin) durch den Harn nachweisen, sowohl wo das Gift vom Darm aus, als wo es vom Unterhautzellgewebe aus wirkte. Wenn ein Vorkommen von Morphin im Harn von Menschen hier und da nicht nachgewiesen werden konnte, so wird dieses negative Resultat wohl nicht selten in der befolgten Abscheidungsmethode seine Erklärung finden."

---

1) Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Morphins und Narcotins in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Inaug.-Dissertation. Dorpat 1868.

2) v. Ziemssen's specielle Pathologie und Therapie. Band XV, 2. Aufl. S. 579.

3) Ermittelung der Gifte. 2 Aufl. St. Petersburg. 1876. S. 218.

So stand die Lehre von dem Schicksal des Morphins im lebenden Organismus, als Landsberg[1]) seine Untersuchungen veröffentlichte, deren Ergebnisse denen Kauzmann's ganz entgegengesetzt waren. Um den Widerspruch zwischen den Resultaten der beiden Beobachter anschaulicher zu machen, möchte ich einige Experimente Kauzmann's anführen und den Ergebnissen der Untersuchungen Landsberg's gegenüberstellen: Kauzmann brachte (Exp. IV)[2]) einer Katze an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 0,03 g Morph. sulf. in den Magen. In dem am zweiten Tage gelassenen Harn konnte er deutlich Morphin nachweisen. In Exp. V wurden einer halbjährigen Katze 0,03 g Morph. sulf. subcutan injicirt; nach zwei Stunden wurde das Thier strangulirt. Untersucht wurden 1. Blut, 2. Leber und Gallenblase, 3. 15,0 g aus der Harnblase entnommenen Harns. Aus der Leber und dem Blute liess sich nicht die geringste Andeutung einer Morphinreaction gewinnen, im Harn dagegen war letztere zweifellos vorhanden. Ferner konnte Kauzmann in dem Harn eines Patienten, welcher 0,01 g Morph. acet. in Pulverform erhalten hatte, Spuren von Morphin durch das Fröhde'sche Reagens zweifellos nachweisen.

Es gelang also Kauzmann der Nachweis des Morphins im Harn sowohl bei subcutaner Injection, als auch bei Einführung in den Magen, selbst nach Verabfolgung kleiner Dosen. Kauzmann hält demnach eine Zersetzung des Morphins im Blute für höchst unwahrscheinlich und erklärt den Uebergang des Morphins in den

---

1) Untersuchungen über das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. XXIII. S. 413 ff.

2) Die Experimente K.'s. sind von Landsberg a. a. O. im Auszuge mitgetheilt.

Harn für bewiesen. Demgegenüber sind die Ergebnisse Landsberg's meist negativ. Zur bessern Uebersicht stelle ich die Resultate der Versuche Landsberg's und zwar nur derjenigen, in welchen der Harn untersucht wurde, kurz zusammen.

Landsberg wendete zur Untersuchung des Harns nicht die von Kauzmann modificirte Uslar-Erdmann'sche Methode, sondern das von ihm näher angegebene Verfahren von Wislicenus an:

Versuch.	Versuchsthier.	Gesammtdosis.	Resultat der Harnuntersuchung.
I.	Hündin	0,2 g Morph. mur.	subcutan negativ,
II.	kleiner Rattenfänger	0,5 g Morph. mur.	subcutan negativ,
III.	weiblicher Spitz	0,3 g Morph. mur.	negativ,
IV.	grosser Pudel	2,5 g Morph. mur.	subcutan negativ,
VI.	kleine Hündin	1,0 g Morph. mur.	negativ, mit der Schlundsonde in den Magen eingeführt,
VII.	grosser Pudel	0,3 g Morph. mur.	negativ, in die vena jugul. gespritzt,
IX.	Rattenfänger	0,8 g Morph. mur.	positiv, in die vena jugul. gespritzt,
X.	Kaninchen	0,1 g Morph. sulf.	subcutan negativ.

Landsberg konnte also weder bei subcutaner Injection noch nach Einführung des Morphins in den Magen die Morphinreaction im Harn erhalten. Das positive Resultat, welches er in Exp. IX erzielte, als er 0,8 g Morph. muriat. direct in die vena jugular. einspritzte, schreibt er der verabfolgten grossen Dosis zu.

L. resumirt sich nun dahin, dass „bei subcutaner Einspritzung das Morphin vom Unterhautzellgewebe allmälig in die Blutbahn gelange, in dieser dann möglicherweise unter dem Einfluss der Gase und der Alkalescenz des Blutes, möglicherweise auch durch Fermente schnell umgesetzt oder zersetzt werde und nicht als solches,

sondern nur in seinen Zersetzungsproducten, als Morphin höchstens in Spuren durch den Harn ausgeschieden werde." „Bei der directen Einführung in die Blutbahn," heisst es dann weiter, „scheinen sich immer bestimmte, nicht kleine Quantitäten des Alkaloides im Blute zu zersetzen. Nur wenn das Vermögen des Blutes, Morphin zu zersetzen, durch das demselben entsprechende Quantum erschöpft ist, so wird der Ueberschuss durch den Harn unverändert ausgeschieden und kann dann bei der chemischen Analyse in demselben nachgewiesen werden."

Bei diesem diametralen Widerspruch zwischen den Ansichten Kauzmann's und Landsberg's musste es von Interesse sein, controllirende Versuche anzustellen. Auf Veranlassung des Herrn Professor Jaffe unternahm ich es daher, durch die folgenden Untersuchungen zur Lösung der Frage von dem Schicksal des Morphins im lebenden Organismus einen Beitrag zu liefern. Zunächst legte ich mir die Frage vor: Kann das dem lebenden thierischen (resp. menschlichen) Organismus einverleibte Morphin als solches im Harn nachgewiesen werden? Ich beschränke mich auf die Untersuchung des Harns, weil dieser nach den übereinstimmenden Ansichten aller Autoren, welche über die vorliegende Materie Beobachtungen angestellt haben, das wichtigste Untersuchungsobject ist.

Um mich vorerst zu überzeugen, ob überhaupt das dem Harn hinzugefügte Morphin als solches nachzuweisen ist, und zu erfahren, welche Untersuchungsmethode hierbei die rationellste ist, machte ich folgende Vorversuche.

Ich setzte zunächst zu 100 ccm sauren Hundeharns 0.08 g Morph. muriat. hinzu und bearbeitete den Harn nach der Methode von Wislicenus, nur mit der Modification, dass nach Abscheidung der Amylalkoholauszüge aus der sauren Lösung die wässrige, alkalisch gemachte Flüssigkeit nicht mit Amylalkohol, sondern mehrmals

mit Essigäther ausgeschüttelt wurde. Der Rückstand der eingedampften Essigätherauszüge ergab sowohl mit dem Fröhde'schen wie mit dem Husemann'schen Reagens eine deutliche Morphinreaction; die Eisenchloridprobe ergab kein sicheres Resultat. — Ich versuchte dann die Behandlung des Harns mit Bleizucker und Bleiessig[1]): Zu 100 ccm sauren Hundeharns wurden 0,08 g Morph. muriat. hinzugefügt und der Harn so lange mit Bleizuckerlösung versetzt, bis nichts mehr ausfiel. Dann wurde filtrirt, das Filtrat mit Bleiessig übersättigt, 18 Stunden stehen gelassen, darauf wieder filtrirt. Das Präcipitat wurde mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure geschüttelt (um das Blei als Bleisulfat abzuscheiden) und filtrirt. Das Filtrat wurde durch Ammoniak alkalisch gemacht, durch Essigsäure wieder schwach angesäuert, dann bis zur Hälfte des Volumens eingedampft, nach der Abkühlung filtrirt. Darauf wurde die Flüssigkeit durch Ammoniak alkalisch gemacht und bei erhöhter Temperatur mit Amylalkohol geschüttelt; die Eindampfung des Amylakohols erfolgte in 2 Portionen. Beide ergaben sehr geringe Rückstände, von denen der eine mit dem Fröhde'schen Reagens nur eine Andeutung der Morphinreaction ergab.

Ich überzeugte mich also, dass die Fällung mit Bleiessig für den Nachweis des Morphins im Harn keine günstigen Resultate liefert.

In den folgenden Versuchen bearbeitete ich den Harn von Thieren, denen ich Morph. muriat. subcutan

---

1) Lassaigne, welcher die auf Morphin zu untersuchende Substanz mit Alkohol extrahirte, den Auszug eindampfte und die ausgezogene Flüssigkeit der freien Verdunstung überliess, wendete zur Reinigung der Rückstände Bleizucker an, „wodurch sich die Farbstoffe ausschieden, während das Morphin zurückblieb." Citirt bei Landsberg a. a. O.

injicirt, resp. von Menschen, welche Morphin erhalten hatten, zum Zwecke des Morphinnachweises. Hierbei wurde auf Linksdrehung des Harnes geachtet, da mehrfach angegeben worden ist, dass der Harn nach Morphinvergiftung Linksdrehung zeige. Es muss aber berücksichtigt werden, dass auch der normale Hundeharn gewöhnlich eine bemerkenswerthe Linksdrehung zeigt.

Bei der Untersuchung des Harns zum Zwecke des Morphinnachweises verfuhr ich zum Theil genau nach der Wislicenus'schen Methode, zum Theil modificirte ich dieselbe in der Weise, dass ich die Amylalkoholrückstände zum Zwecke weiterer Reinigung erst in saurer, dann in alkalischer Lösung mit Essigäther ausschüttelte.

Versuch I.

Einem mittelgrossen Kaninchen wurden am 6. März 1881, 12 Uhr Mittags, 0,08 g Morph. muriat. subcutan injicirt. Am 6. keine Harnentleerung. Am 7. März, 7 Uhr Abends, 45 ccm Harn künstlich (durch Druck auf die Harnblase) entleert. Der Harn wurde nach der Methode von Wislicenus bearbeitet, es war kein Morphin nachzuweisen. — Beim Eindampfen der Amylalkoholauszüge färbte sich die Flüssigkeit erst grün, dann blauviolett.

Versuch II.

Einem mittelgrossen Pudel wurden am 22. März, 1½ Uhr Nachm., 0,12 g Morph. muriat. subcutan injicirt. Es trat sofort Schläfrigkeit ein. 23/3. In der Nacht wurden 280 ccm Harn spontan gelassen; Reaction alkalisch; spec. Gew. 1055. Davon wurden 140 ccm zum Zweck des Morphinnachweises nach Wislicenus bearbeitet. Von dem Rest wurde ein Theil im Soleil-Ventzke'schen Polarisationsapparat untersucht und zeigte Linksdrehung.

Der Rückstand der eingedampften Amylalkoholauszüge war noch sehr unrein. Ein Theil desselben, mit dem Fröhde'schen Reagens behandelt, ergab keine Morphinreaction. Der Rest wurde in Wasser aufgenommen, die wässrige Flüssigkeit mit Essigsäure angesäuert, mit Bleizucker übersättigt, das Blei durch hindurchgeleiteten Schwefelwasserstoff ausgefällt; dann filtrirt. Das Filtrat wurde dreimal in saurer Lösung mit Essigäther geschüttelt, dann die wässrige Flüssigkeit durch Ammoniak alkalisch gemacht und mehrmals mit Essigäther geschüttelt. Die alkalischen Essigätherauszüge wurden eingedampft; die Rückstände ergaben weder mit dem Fröhde'schen noch mit dem Husemann'schen Reagens eine Morphinreaction.

Versuch III.

Dem Hunde von Versuch II. wurde in der Zeit vom 24. März bis zum 5. April täglich, in allmälig steigenden Dosen (von 0,12—0,2 g pro die), Morphin subcutan injicirt. Der Harn zeigte stets Linksdrehung.

Am 6. April Morgens entleerte der Hund 200 ccm Harn, welcher sauer reagirte und, ohne Eiweiss noch reducirende Substanzen zu enthalten, Linksdrehung zeigte; 2 Uhr Nachm. 0,24 g Morph. muriat. subcutan injicirt.

7. April Vorm. entleerte der Hund 475 ccm Harn, welcher sauer reagirte und geringe Linksdrehung zeigte; $6^1/_2$ Uhr Nachm. 0,26 g Morph. muriat. subcutan injicirt. Die gesammelten Harnportionen vom 6. April und 7. April wurden mit Essigsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Alkohol extrahirt.

8. April 250 ccm Harn: sauer; $7^1/_2$ Uhr Abds. 0,32 g Morph. muriat. subcutan injicirt.

9. April Vorm. 80 ccm Harn entleert: sauer; $9^1/_2$ Uhr Abends 0,32 g Morph. mur. subcutan injicirt.

Die vereinigten Harnportionen vom 8. April und

9. April wurden eingedampft, der Rückstand mit Alkohol extrahirt.

10. April Vorm. entleerte der Hund 115 ccm Harn, welcher sauer reagirte und in derselben Weise wie die vorigen Portionen bearbeitet wurde.

Die Hälfte der gesammelten Alkoholextracte der Harnportionen vom 6. bis zum 10. April (Vormittag), (der Hund hatte in der Zeit vom 5. bis zum 9. April (incl.) zusammen 1,14 g Morph. muriat. erhalten), wurde nach Wislicenus bearbeitet. Ein kleiner Theil der vereinigten alkalischen Amylalkoholauszüge wurde eingedampft. Es trat Grünfärbung ein: der Rückstand ergab mit dem Fröhde'schen Reagens keine Morphinreaction. Auch der übrige grössere Theil der Auszüge zeigte beim Eindampfen Grünfärbung, der Rückstand war sehr unrein und ein Theil desselben ergab, mit dem Fröhde'schen Reagens behandelt, keine Morphinreaction. Auch nach nochmaliger Behandlung des in Wasser aufgenommenen Rückstandes mit Amylalkohol ergab die Fröhde'sche Probe ein negatives Resultat. Darauf wurde der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit Essigsäure angesäuert und in derselben Weise, wie früher mit Amylalkohol, mit Essigäther behandelt. Die alkalischen Essigätherauszüge wurden in 4 Portionen eingedampft: die Rückstände von 3 Portionen zeigten mit dem Fröhde'schen Reagens deutliche Morphinreaction, doch ging das Violett schnell in Blaugrün über. Die Husemann'sche Probe, welche mit dem Rückstande der vierten Portion angestellt wurde, ergab ein negatives Resultat.

Versuch IV.

Einem Kaninchen wurden am 3. April, 5 Uhr Nachmittags 0,12 g Morph. muriat. subcutan injicirt.

4. April. Der künstlich entleerte Harn reagirte alkalisch.

5. April. 5½ Uhr Nachmittags wurden 60 ccm Harn künstlich entleert: alkalisch, darauf 0,13 g Morph. muriat. subcutan injicirt.

6. April. Morgens eine geringe Menge Harns in der Schale gefunden: alkalisch. Künstlich wurden 1 Uhr Mittags 35 ccm Harn entleert: alkalisch, darauf 0,18 g Morph. muriat. subcutan injicirt.

7. April. Vormittags wurden 120 ccm Harn spontan entleert: alkalisch; 6½ Uhr Nachmittags 0,22 g Morph. muriat. subcutan injicirt.

8. April. 7½ Uhr Abends künstliche Harnentleerung: alkalisch, darauf 0,28 g Morph. muriat. subcutan injicirt.

9. April. 6½ Uhr Abends künstliche Harnentleerung, darauf 0,28 g Morph. mur. subcutan injicirt. Die Harnmengen vom 8. und 9. April betrugen zusammen 120 ccm.

10. April. Keine Harnentleerung.

11. April. 10 Uhr Vormittags entleerte das Kaninchen 45 ccm Harn: sauer.

12. April. Keine Harnentleerung; 6 Uhr Nachmittags 0,32 g Morph. mur. subcutan injicirt.

13. April. Morgens eine geringe Harnmenge in der Schale gefunden.

Versuchsergebniss.

Die Harnportionen vom 4. bis zum 13. April (incl.) wurden jedesmal mit Essigsäure angesäuert, bis zur Syrupconsistenz eingedampft und dann mit Alkohol extrahirt. Die gesammelten Alkoholextracte (zusammen 1,53 g Morph. muriat. entsprechend), welche Linksdrehung zeigten, wurden bis auf das Ausschütteln der sauren, wässrigen Flüssigkeit mit Amylalkohol nach dem Wislicenus'schen Verfahren bearbeitet; dann wurde die wäss-

rige Flüssigkeit nochmals angesäuert und in saurer, dann in alkalischer Lösung mehrmals mit Essigäther behandelt. Nach Abdampfung der alkalischen Essigätherauszüge blieben fast farblose Rückstände, welche sämmtlich mit dem Fröhde'schen Reagens deutliche Morphinreaction ergaben. Auch hier ging das Violett schnell in Blaugrün über. Ebenso gelang die Eisenchloridprobe.

Versuch V.

Einem Kaninchen wurden am 23. Mai, $6\frac{1}{2}$ Uhr Abends, 0,2 g Morph. muriat. subcutan injicirt.

24. Mai. Vormittags 50 ccm Harn entleert: alkalisch.

25. Mai. 55 ccm Harn entleert: alkalisch. Die Harnportionen vom 24. und 25. Mai wurden zusammen bearbeitet. Nach Abdampfung des Alkoholauszuges wurde der syrupartige Rückstand in Wasser aufgenommen, die wässrige Flüssigkeit mit Schwefelsäure angesäuert, erwärmt und filtrit. Nachdem das Filtrat dreimal mit Amylalkohol geschüttelt worden war, reagirte die wässrige Flüssigkeit schwach alkalisch. Dieselbe wurde nun stark alkalisch gemacht und wiederum dreimal mit Amylalkohol geschüttelt. Der Rückstand der letztern (vereinigten) Amylalkoholauszüge ergab mit dem Fröhde'schen Reagens keine Morphinreaction. Es wurden dann auch die vereinigten frühern drei Amylalkoholauszüge, — da ich glauben konnte, dass aus der schwach alkalischen wässrigen Flüssigkeit vielleicht Morphin in den Amylalkohol übergegangen sei —, abgedampft, die Rückstände sämmtlicher Amylalkoholauszüge vereinigt, in Wasser aufgenommen und nochmals mit Amylalkohol behandelt. Auch jetzt ergab der Rückstand mit dem Fröhde'schen Reagens keine Morphinreaction. Nach Behandlung des Rückstandes mit Essigäther erhielt ich ebenfalls keine Morphinreaction.

Versuch VI.

Von einem Hunde, der seit Monaten täglich 1,5 g Morph. acet. erhielt und dabei ganz munter war, wurde die gesammte Harnmenge von einem Tage in Arbeit genommen.

Es liess sich darin das Morphin mit aller Bestimmtheit sowohl durch die Fröhde'sche als durch die Husemann'sche Reaction nachweisen; es liess sich auch das salzsaure Salz in mikroskopischen Krystallen gewinnen; die wässrige Lösung färbte sich mit Eisenchlorid deutlich blau. Die Menge des Morphins, die sich in dieser Weise isoliren liess, war aber eine äusserst geringe.

Versuch VII.

100 ccm Harn eines an Morphingenuss gewöhnten Patienten wurden nach Wislicenus bearbeitet. Der Rückstand der Amylalkoholauszüge ergab mit dem Fröhde'schen Reagens keine Morphinreaction.

Versuch VIII.

Der Harn (210 ccm) einer Patientin, welche am 15. März 1881 im Laufe des Tages 0,14 g Morph. muriat. in subcutaner Injection erhalten hatte, wurde nach Wislicenus bearbeitet. Es konnte kein Morphin nachgewiesen werden.

Versuch IX.

Von dem Harn eines an Morphingenuss gewöhnten Patienten wurden 200 ccm nach Wislicenus bearbeitet. Der Rückstand der abgedampften Amylalkoholauszüge war sehr unrein und gab mit dem Fröhde'schen Reagens keine Morphinreaction. Auch nach nochmaliger Behandlung des Rückstandes mit Amylalkohol gelang mir der Nachweis des Morphins nicht.

Der Rest des Harns wurde behufs Untersuchung auf Linksdrehung mit Bleiessig übersättigt und filtrirt: das

Filtrat zeigte keine Linksdrehung. Darauf wurde das Präcipitat mittelst Durchleitens von Schwefelwasserstoff zersetzt und nach Aufnahme in Wasser filtrirt. Das Filtrat zeigte deutliche Linksdrehung.

Nach den Ergebnissen der bisherigen Versuche musste ich zu dem Schlusse gelangen, dass das dem thierischen (resp. menschlichen) Organismus einverleibte Morphin nur dann im Harn als solches nachzuweisen ist, wenn dasselbe in sehr grossen Dosen gegeben wird. Bei der Verabfolgung von kleinern Dosen konnte ich unverändertes Morphin im Harn nicht wiederfinden.

Indessen war es mir aufgefallen, dass die Rückstände der gereinigten Amylalkohol- oder Essigätherauszüge mit dem Fröhde'schen Reagens häufig eine intensiv grüne oder grünblaue Färbung annahmen, die vielleicht von einem Umwandlungsproducte des Morphins herrührte.

Im weitern Verfolge dieser Beobachtung wurden nun folgende Versuche angestellt.

Versuch X.

Ein kräftiger Hund erhielt 0.04 g Morph. muriat. subcutan. Der Harn der folgenden 15 Stunden wird eingedampft, mit Amylalkohol und sodann mit Essigäther in der gewöhnlichen Weise behandelt.

Eine Probe des Rückstandes der letzteren Lösung zeigt folgende Reactionen: 1. das Fröhde'sche Reagens erzeugt eine prachtvoll grünblaue, bald in blau übergehende, nach einiger Zeit schmutzig grün werdende Färbung; 2. reine concentrierte Schwefelsäure färbt die Substanz braun, auf Zusatz einer minimalen Spur von Salpetersäure aber wird die Farbe sofort intensiv grünblau; bei Zusatz von mehr Salpetersäure tritt Entfärbung ein; 3. Eisenchlorid giebt keine Färbung.

In der Meinung, dass diese Reactionen vielleicht

doch nur von verunreinigtem Morphin herrühren möchten, — obgleich namentlich das Verhalten gegen conc. Schwefelsäure dagegen sprach, wurde die Hauptmasse der Essigätherrückstände nochmals in sehr verdünnter Salzsäure gelöst und mit Essigäther erst in saurer, dann in alkalischer Lösung mehrmals ausgeschüttelt. Die Essigätherauszüge hinterliessen einen völlig farblosen, an Menge sehr geringen Rückstand, welcher mit dem Fröhde'schen Reagens dieselbe grünblaue Färbung gab und mit Schwefelsäure sich braun, bei Zusatz einer Spur von Salpetersäure grünblau färbte.

Versuch XI.

Ein Hund erhält 0,04 g Morph. muriat. subcutan. Der Harn der nächsten 15 Stunden wird in derselben Weise bearbeitet wie im vorigen Versuch und ergiebt genau dasselbe Verhalten gegen das Fröhde'sche Reagens, gegen Schwefelsäure und Salpetersäure.

Versuch XII.

Einem kräftigen Kaninchen werden 0,04 g Morph. muriat. subcutan injicirt. Der Harn der nächsten 24 Stunden wird bearbeitet: der Rückstand zeigt dasselbe Verhalten wie in den vorigen beiden Versuchen.

Versuch XIII.

Eine Katze erhält 0,04 g Morph. muriat. subcutan. Der Harn der nächsten 24 Stunden, in derselben Weise verarbeitet wie in den vorigen Versuchen, giebt einen fast farblosen Rückstand, der sich mit dem Fröhdeschen Reagens grünblau, mit conc. Schwefelsäure und einer Spur Salpetersäure ebenfalls grünblau, mit Schwefelsäure allein schmutzig braun färbt.

Die weitere Untersuchung der Substanz, welche die geschilderten Reactionen gab, stiess wegen der Geringfügigkeit des Materials auf grosse Schwierigkeiten und

muss der Zukunft vorbehalten bleiben. Offenbar steht sie in naher Beziehung zum Morphin und ist wahrscheinlich ein Umwandlungsproduct desselben. Möglicherweise wird durch die intensiven Färbungen, welche diese Substanz veranlasst, die Anwesenheit minimaler Spuren von unverändertem Morphin verdeckt und dem Nachweise entzogen.

Bei der Ausführung der folgenden Versuche ging ich von der Hypothese Landsbergs aus, dass das Morphin im Blute unter dem Einfluss der Gase und der Alkalescenz des Blutes, möglicherweise auch durch Fermente zersetzt werde.

Um nun die Oxydationsprocesse und die etwaigen fermentativen Processe im Blute abzuschwächen, injicirte ich den Versuchsthieren neben dem Morphin gleichzeitig Chinin, in der Erwartung, dass auf diese Weise das Morphin der Zersetzung entgehen werde.

Das Chinin vermindert nach den Versuchen von Boeck und Bauer bei Katzen und Hunden die Ausscheidung von Kohlensäure sowie die Aufnahme von Sauerstoff; es setzt das Oxydationsvermögen der Zellen herab. Bei Kaninchen fanden allerdings Binz und Strassburg keine Aenderung in der Kohlensäureausgabe.

Was speciell die Wirkung des Chinins auf das Blut anbetrifft, so geht aus den Versuchen von Zuntz und Schulte[1]) hervor, dass die starke Säurebildung, welche sich im Blute nach seiner Entleerung aus dem thierischen Körper entwickelt, schon durch kleine Chininmengen, wenn nicht vollständig verhindert, so doch in hohem Masse abgeschwächt wird. Vorausgesetzt, dass die Säurebildung ein Oxydationsprocess ist, so stimmen hiermit die

1) A. Schulte, Ueber den Einfluss des Chinins auf einen Oxydationsprocess im Blut. Inaug.-Diss. Bonn 1870.

Ergebnisse der Untersuchungen Harley's[1]) überein, welcher fand, dass Blut, dem eine geringe Menge Chinin beigemischt ist, in derselben Zeit weniger Sauerstoff aus der umgebenden Luft aufnimmt und weniger Kohlensäure an dieselbe abgiebt als normales Blut.

Versuch XIV.

Einem Kaninchen wurden am 6. Juni, 11 Uhr Vorm., gleichzeitig 1,0 g chinin. muriat. und 0,1 g Morph. muriat. subcutan injicert. Es traten nach einigen Minuten heftige Krämpfe ein, und nach 15 Minuten verschied das Thier.

Versuch XV.

Einem Kaninchen wurden am 8. Juni, 3 Uhr Nachm., gleichzeitig 0,5 g Chinin. muriat. und 0,1 g Morph. muriat. subcutan injicirt. Nach 30 Minuten trat unter heftigen Krämpfen der Tod ein.

Versuch XVI.

Einem mittelgrossen Kaninchen wurden am 15. Juni, 2 Uhr 50 Min. Nachm., gleichzeitig 0,1 g Morph. muriat. und 0,25 g Chinin. muriat. subcutan injicirt. Das Kaninchen wurde etwas dyspnoëtisch und zeigte grosse Unruhe, doch erholte es sich bald wieder und wurde ruhiger.

16. Juni. Diarrhoischer Stuhlgang; keine spontane Harnentleerung; 7 Uhr Abends 30 ccm Harn künstlich entleert: neutral.

17. Juni, 5 Uhr Nachm. 45 ccm Harn künstlich entleert: schwach sauer. Beide Harnportionen wurden zusammen nach Wislicenus bearbeitet. Nach Abscheidung des Amylalkohols aus der sauren Lösung wurde die wässrige Flüssigkeit alkalisch gemacht und zur Abschei-

1) Citirt bei Schulte a. a. O.

dung des Chinins mehrmals mit Benzol[1]) geschüttelt. Nach Abscheidung des Benzols wurde die wässrige alkalische Flüssigkeit mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Der Rückstand der Amylalkoholauszüge ergab mit dem Fröhde'schen Reagens keine Morphinreaction.

Die Chininversuche ergaben somit kein entscheidendes Resultat; in den beiden ersten Versuchen erfolgte der Tod zu früh durch die Giftwirkung des Chinins: im dritten Versuche war die Chinindosis vielleicht zu klein. Vielleicht sind überhaupt Kaninchen für derartige Versuche nicht geeignet, da nach Binz-Strassburg Chinin bei diesen Thieren keinen nachweisbaren Einfluss auf die Oxydationsprocesse ausübt (s. o).

In den folgenden beiden Versuchen beabsichtigte ich, die Oxydationsprocesse im Körper durch Curare herabzusetzen, welches Gift nach Röhrig und Zuntz[2]) den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung im Thierkörper in enormer Weise vermindert.

Versuch XVII.

Einem Kaninchen wurden am 24. Juni, 9 Uhr 50 Min. Vorm., nach vorausgeschickter Tracheotomie 2 ccm einer 1% Lösung von Curare in die vena jugular gespritzt. Es trat sofort Lähmung der Extremitäten ein, die Athmung wurde oberflächlich und hörte bald ganz auf. Es wurde nun künstliche Athmung eingeleitet und 0,1 g Morph. muriat. subcutan injicirt. Um 3 Uhr Nachm. begannen spontane Zuckungen der Extremitäten, um 3½ Uhr wurde, da spontane Athmung eingetreten war, die künstliche Respiration aufgehoben. Das Kaninchen

1) Morphin ist in Benzol fast unlöslich. Dragendorff, Ermittelung der Gifte. S. 222.

2) Zur Theorie der Wärmeregulation und der Balneotherapie. Pflüger's Arch. IV. S. 57 ff.

war matt, die Haut stark abgekühlt, die Herzaction Anfangs gesteigert (160), dann geschwächt (80—100). Von Zeit zu Zeit schwache clonische Zuckungen. Während der künstlichen Respiration wurden mehrmals kleinere Mengen, später, um 5 Uhr, eine grössere Menge von Harn künstlich entleert. Der Harn war ganz hell und ergab mit der Trommer'schen Probe eine deutliche Zuckerreaction.

25. Juni, 1 Uhr Nachm. Die Extremitäten des Kaninchens waren gelähmt, die Herzaction schwach (80). Durch Druck liess sich eine geringe Menge von Harn entleeren, welcher ebenfalls Zuckerreaction zeigte. Das Kaninchen wurde darauf getödtet.

Der gesammte Harn wurde bearbeitet; es konnte kein Morphin nachgewiesen werden.

Versuch XVIII.

Einem Kaninchen wurden am 20. Juli 10 Uhr Vorm. nach vorausgeschickter Tracheotomie 0,02 g Curare in die vena jugular. gespritzt. Nach einer Minute stand die Athmung still. Es wurde künstliche Respiration eingeleitet und 10 1/4 Uhr 0,1 g Morph. muriat. subcutan injicirt. Um 10 Uhr 45 Min. traten bei Unterbrechung der künstlichen Athmung clonische Zuckungen ein, ich spritzte daher um 10 Uhr 55 Min. noch 0,01 Curare ein, ebenso um 1 Uhr dieselbe Menge, da das Kaninchen jetzt spontane Athmung zeigte. Um 3 3/4 Uhr Nachm. wurde die künstliche Respiration aufgehoben; das Kaninchen athmete spontan. — Während der 5 3/4 Stunden der künstlichen Athmung wurden von Zeit zu Zeit geringe Harnmengen, ebenso später um 6 Uhr eine geringe Menge von Harn künstlich entleert. Der gesammte Harn, 54 ccm, alkalisch, wurde abgedampft und mit Alkohol extrahirt.

21. Juli. Das Kaninchen hatte sich erholt und stand im Käfig aufrecht. Den ganzen Tag hindurch keine Harnentleerung.

22. Juli. Das Kaninchen wurde Morgens todt gefunden. Die in der Schale gefundenen 26 ccm schwach sauren Harns wurden abgedampft, mit Alkohol extrahirt und der Alkoholauszug mit dem vom 20. Juli vereinigt; dann wurde nach Wislicenus verfahren. Der Rückstand ergab keine Morphinreaction. Auch nach Behandlung des Rückstandes mit Essigäther gelang weder die Fröhde'sche noch die Husemann'sche Reaction.

Die beiden Curare-Morphinversuche[1]) scheinen also zu beweisen, dass auch bei Anwendung oxydationsvermindernder Mittel das Morphin der Zersetzung im Blute nicht entgehe.

Da ich nun überzeugt war, dass das Morphin durch den Harn nicht oder höchstens in minimalen Mengen unverändert ausgeschieden werde, so ging ich dazu über, zu versuchen, ob es gelingen würde, Derivate des Morphins im Harn zu finden. Von der Möglichkeit ausgehend, dass sich von dem stickstoffhaltigen Morphin bei der Zersetzung direct Ammoniak abspalte und dass vielleicht das Morphin, ähnlich wie das Phenol, mit der im Stoffwechsel auftretenden Schwefelsäure zu einer gebundenen Schwefelsäure sich vereinigen könne, habe ich in den folgenden Versuchen den Einfluss des Morphingebrauchs auf den Gehalt des Harns eines Hundes an Gesammtschwefelsäure, an gebundener Schwefelsäure und an Ammoniak beobachtet.

Bei den Schwefelsäurebestimmungen kam es darauf

1) Herrn Dr. Langendorff, welcher mich bei der Ausführung dieser beiden Versuche freundlichst unterstützt hat, spreche ich hiermit besten Dank aus. Ebenso danke ich Herrn Geh. Rath Prof. v. Wittich für die Liebenswürdigkeit, mit welcher er mir die Hilfsmittel seines Laboratoriums zur Verfügung stellte.

an, zu erfahren, ob das Verhältniss der durch den Harn ausgeschiedenen gebundenen Schwefelsäure zur Gesammtschwefelsäure durch den Morphingenuss zu Gunsten der erstern beeinflusst wird.

In der ersten Versuchsreihe (vom 27. Juni bis zum 13. Juli) wurde der Gehalt des Harns an Gesammtschwefelsäure, an gebundener Schwefelsäure und an Ammoniak bestimmt, in der zweiten Versuchsreihe (vom 3.—25. September) wurden nur Ammoniakbestimmungen gemacht.

Zur Bestimmung der Gesammtschwefelsäure wurde eine gemessene Quantität Harn mit Salzsäure stark angesäuert, mit Chlorbarium gefällt, nach dem Erhitzen filtrirt, der Niederschlag von schwefelsaurem Baryt in der gewöhnlichen Weise ausgewaschen, getrocknet und gewogen.

Die Bestimmung der gebundenen Schwefelsäure geschah nach dem Verfahren von Salkowski: 100 ccm Harn wurden mit der gleichen Menge einer Mischung versetzt, welche auf je 2 Volumina Aetzbaryt 1 Volumen einer gesättigten Chlorbariumlösung enthielt. Das Gemenge wurde durch ein nicht angefeuchtetes Filter filtrirt, von dem Filtrat wurden, nachdem dasselbe mit der Barytmischung keinen Niederschlag mehr gab, 100 ccm, welche demnach 50 ccm Harn entsprachen, genommen, mit 20 ccm Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade so lange erhitzt, bis sich deutlich ein Niederschlag absetzte. Nun wurde des Weitern ebenso verfahren wie bei der Bestimmung der Gesammtschwefelsäure.

Zur Bestimmung des Ammoniaks wurde die von Neubauer[1]) angegebene Methode benutzt. Es wurden stets 20 ccm Harn und 10 ccm der titrirten Schwefel-

1) Neubauer und Vogel, Anleitung zur Analyse des Harns. II. Aufl. 1856. S. 134.

säure genommen. Zur Endreaction bei der Titrirung der zum Theil durch Ammoniak gesättigten Schwefelsäure mit Natronlauge wurde eine alkoholische Rosolsäurelösung benutzt, welche sich mit Säuren gelb, mit Basen schön roth färbt. Es wurden der Schwefelsäure vor dem Zufliessenlassen der Natronlauge einige Tropfen Rosolsäure zugesetzt. Sobald eine bleibende Rothfärbung eintrat, war schon ein geringer Ueberschuss von Natronlauge vorhanden.

Der Hund entleerte stets zweimal täglich seinen Harn in ein untergehaltenes Gefäss. Die 24stündige Menge entsprach einer Periode von 12 Uhr Mittags bis zur selben Stunde des folgenden Tages.

Die Resultate der Versuche sind in den beifolgenden Tabellen enthalten:

I. Versuchsreihe.

a) Schwefelsäure-Tabelle.

Datum.	Nahrung.	24stündige Harnmenge. ccm	Morphingabe. g	Gesammt-Schwefelsäure Ba SO_4 pro die g	Gesammt-Schwefelsäure SO_3 pro die g	Gebundene Schwefelsäure Ba SO_4 pro die g	Gebundene Schwefelsäure SO_3 pro die g	Verhältniss der gebundenen SO_3 zur Gesammt-SO_3.	Bemerkungen.
27/6	500 g Fleisch u. 50 g Speck	320	—	3,4176	1,1734	0,4160	0,1428	1 : 8,21	Der Hund hat seit mehreren Tagen kein Morph. bekommen.
28/6	500 g Fleisch u. 50 g Speck	330	—	3.8577	1,3245	0,4983	0.1710	1 : 7,74	
29/6	500 g Fleisch u. 50 g Speck	285	—	4.0214	1.3807	0,3306	0.1135	1:12.16	
2/7	Der Hund hat wenig gefressen	330	1,0 per os	3,5585	1,2208	0,3399	0,1167	1:10,46	
3/7	500 g Fleisch u. 50 g Speck	360	—	4.2811	1,4699	0,3996	0.1372	1:10,71	
6/7	Der Hund hat wenig gefressen	325	0,5 subcutan	1,5600	0,5356	0,2990	0,1026	1 : 5,22	Der Hund lag seit dem Beginne der Morphin-Verabfolgung stets matt da; beim Urinlassen collabirte er häufig; die Stuhlentleerung war retardirt, bei derselben schien der Hund Schmerzen zu empfinden.
7/7	Der Hund hat wenig gefressen	305	—	2,2814	0,7833	0.2867	0,0984	1 : 7,96	
8/7	500 g Fleisch u. 50 g Speck	290	0.5 subcutan	3,8326	1.3159	0,3439	0.1180	1:11,15	Der Hund hat sich erholt.
9/7	500 g Fleisch u. 50 g Speck	320	1,0 subcutan	2,3642	0,8117	0,4512	0,1549	1 : 5,24	
10/7	500 g Fleisch u. 50 g Speck	280	1,0 per os	3.2743	1,1241	0,4603	0,1580	1 : 7,11	
12/7	500 g Fleisch u. 50 g Speck	235	1,0 per os	3,1913	1.0957	0,4103	0,1408	1 : 7,78	

Bei der Berechnung der Resultate müssen die Tage 3. Juli und 7. Juli zu den Morphintagen gerechnet werden, da der Hund, obgleich er an diesen Tagen kein Morphin erhielt, doch zweifellos unter dem Einfluss der Morphindosis des vorhergegangenen Tages stand.

Wir haben somit 3 morphinfreie Tage und 8 Morphintage. In den erstern betrug das Verhältniss der gebundenen zur Gesammtschwefelsäure

1 : 8,21, 1 : 7,74, 1 : 12,16.
Mittel 1 : 9,37.

In den Morphintagen war der Verhältniss

1 : 10,46, 1 : 10,71, 1 : 5,22, 1 : 7,96, 1 : 11,15, 1 : 5,24,
1 : 7,11, 1 : 7,78.
Mittel 1 : 8,21.

An den Morphintagen ist somit in der That eine relative Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure vorhanden; doch ist die Differenz gegenüber den Normaltagen nicht gross genug, um aus dieser Versuchsreihe mit Sicherheit die Existenz einer Morphinschwefelsäure zu folgern.

Ib. Erste Ammoniakreihe.

Die zu den Ammoniakbestimmungen benutzte verdünnte Schwefelsäure gab (Mittel aus 2 Bestimmungen) in 10 ccm 0,9620 g $BaSO_4$: dieses entspricht nach bekannten stöchiometrischen Regeln 0,1403 Ammoniak. 10 ccm der verdünnten Schwefelsäure wurden durch 14,3 ccm der titrirten Natronlauge gesättigt: somit entsprachen 14,3 ccm Natronlauge 0,1403 NH_3, mithin 1 ccm Natronlauge 0,0098 NH_3.

Danach ergaben sich für die Ammoniakausscheidung folgende Resultate:

Ib. Erste Ammoniaktabelle.

Datum.	24stündige Harnmenge ccm	Morphingabe g	Nicht gesättigte NaOH ccm =	NH_3 in 20 ccm Harn g	NH_3 pro die g
27. 6.	320	—	1,4 =	0,01372	0,21952
28. 6.	330	—	2,6 =	0,02548	0,42042
29. 6.	285	—	2,8 =	0,02744	0,39102
2. 7.	330	1,0 per os	1,1 =	0,01078	0,17787
3. 7.	360	—	3,7 =	0,03626	0,65268
4. 7.	425	0,5 subcutan	2,8 =	0,02744	0,58310
5. 7.	250	1,0 subcutan	1,5 =	0,01470	0,18375
6. 7.	325	0,5 subcutan	2,7 =	0,02646	0,42997
7. 7.	305	—	3,9 =	0,03822	0,58285
8. 7.	290	0,5 subcutan	3,1 =	0,03038	0,44051
9. 7.	320	1,0 subcutan	2,6 =	0,02548	0,40768
10. 7.	280	1,0 per os	1,5 =	0,01470	0,20580
11. 7.	218	1,0 per os	3,0 =	0,02940	0,32046
12. 7.	235	1,0 per os	3,7 =	0,03626	0,42605
13. 7.	268	1,0 per os	3,6 =	0,03528	0,47275

Wir haben hier 3 morphinfreie Tage und 12 Morphintage. In den ersten betrug das Mittel der NH_3-Ausscheidung

$$\frac{1,03096}{3} = 0,34365 \text{ } NH_3 \text{ pro die,}$$

in den 12 Morphintagen

$$\frac{4,88347}{12} = 0,40695 \text{ } NH_3 \text{ pro die.}$$

An den Morphintagen wurde also im Durchschnitt 0,0633 g NH_3 mehr ausgeschieden als an den morphinfreien Tagen.

II.

Zweite Versuchsreihe.

Dem Hunde, welcher seit dem 7. August täglich 1,5 g Morph. muriat. per os erhalten hatte, wurde in der Zeit vom 2. bis 8. September (incl.) ebenfalls täglich 1,5 g Morph. muriat. per os gegeben. Dabei frass der Hund regelmässig täglich 500 g Fleisch und 50 g Speck und war stets munter; auch erschien er nicht mehr so heruntergekommen wie in der ersten Versuchsreihe. Die Stuhlentleerung erfolgte an jedem dritten Tage, die Harnentleerung täglich Morgens und Abends.

Vom 9. September ab erhielt der Hund kein Morphin mehr.

Die zur Bestimmung benutzte verdünnte Schwefelsäure gab in 10 ccm 1,2552 g $BaSO_4$, welche 0,1831 g NH_3 entsprachen. Da 10 ccm der verdünnten Schwefelsäure durch 19,5 ccm der Natronlauge gesättigt wurden, so entsprachen

19,5 ccm NaOH = 0,1831 g NH_3,

mithin 1 ccm NaOH = 0,0093 g NH_3.

Die Ergebnisse der Ammoniakbestimmungen waren folgende:

II. Zweite Ammoniaktabelle.

Datum.	24stündige Harnmenge	Morphingabe	Nicht gesättigte NaOH	NH_3 in 20 ccm Harn	NH_3 pro die
	ccm	g	ccm =	g	g
3. 9.	335	1,5	4,3 =	0,03999	0,6698
6. 9.	265	1,5	4,8 =	0,04464	0,5915
7. 9.	330	1,5	5,3 =	0,04929	0,8133
8. 9.	265	1,5	5,8 =	0,05394	0,7147
9. 9.	260	1,5	5,2 =	0,04836	0,6287
14. 9.	265	—	3,8 =	0,03534	0,4682
21. 9.	320	—	3,8 =	0,03534	0,5654
22. 9.	280	—	5,1 =	0,04743	0,6640
23. 9.	320	—	5,5 =	0,05115	0,8184
24. 9.	275	—	4,7 =	0,04371	0,6010
25. 9.	265	—	4,1 =	0,03813	0,5052

Aus der vorstehenden Tabelle folgt, dass das Mittel der Ammoniakausscheidungen an den fünf Morphintagen

$$\frac{3,4180}{5} = 0,6836 \text{ } NH_3 \text{ pro die,}$$

an den morphinfreien Tagen

$$\frac{3,6222}{6} = 0,6037 \text{ } NH_3 \text{ pro die}$$

betrug.

Es wurden demnach an den Morphintagen im Durchschnitt 0,0799 g NH_3 mehr ausgeschieden als an den morphinfreien Tagen.

Wenn ich nun aus der geringen Zahl der gemachten Bestimmungen Schlüsse ziehen soll, so muss ich sagen, dass bei Morphingebrauch die Ausscheidung der gebundenen Schwefelsäure im Verhältniss zur Gesammtschwefelsäure um ein Geringes zunimmt. Was die Ammoniakausscheidung betrifft, so zeigen die fast genau übereinstimmenden Resultate der beiden von einander unabhängigen, durch Monate getrennten Bestimmungsreihen, dass an den Morphintagen im Durchschnitt mehr NH_3 ausgeschieden wurde als an den morphinfreien Tagen. Es scheint also in der That der Morphingebrauch eine Vermehrung der NH_3-Ausscheidung zu bewirken.

Resumé.

1. Nach Einverleibung von grossen Dosen Morphin lässt sich dasselbe mit Sicherheit im Harn nachweisen.

2. Nach kleinern Dosen (einige Centigramm bis einige Decigramm) gelingt es nicht, das Morphin unverändert im Harn zu finden; dafür erscheint im Harn eine Substanz (wahrscheinlich ein Umwandlungsproduct des Morphins), welche sich mit dem Fröhde'schen Reagens grünblau, mit conc. Schwefelsäure und einer Spur Salpeter-

säure ebenfalls grünblau, mit Schwefelsäure allein schmutzig braun färbt.

3. Bei gleichzeitiger Herabsetzung der Oxydationsprocesse im Körper durch Curare oder Chinin gelingt es ebenfalls nicht, den Uebergang von kleinen Mengen Morphin in den Harn nachzuweisen.

4. Bei Verabfolgung von grossen Morphindosen konnte ich eine geringe Zunahme der gebundenen Schwefelsäure des Harns und

5. Eine nicht unerhebliche Zunahme der Ammoniakausscheidung nachweisen.

Jedoch erscheinen mir die gemachten Versuche noch nicht ausreichend, um die Bildung einer Morphinschwefelsäure und eine NH_3-Abspaltung vom Morphin mit Sicherheit zu behaupten.

Zum Schlusse meiner Arbeit sei es mir noch gestattet, Herrn Prof. Dr. Jaffé für die überaus freundliche Unterstützung, die er mir bei meinen Untersuchungen gewährt hat, meinen wärmsten Dank zu sagen.

Thesen.

1. Für die Prognose der acut fieberhaften Krankheiten sind der allgemeine Kräftezustand und die Beschaffenheit der Herzaction von weit grösserer Bedeutung als die Höhe der Körpertemperatur.

2. Wenn eine Stirnlage, bei Unmöglichkeit der Wendung, sich nicht in eine Gesichts- oder Hinterhauptslage umwandeln lässt, so ist auch bei lebendem Kinde die Perforation indicirt.

Vita.

Verfasser, am 4. November 1857 zu Kowno in Russland geboren, wurde im Jahre 1874 preussischer Staatsangehöriger, besuchte das Kneiphöfsche Stadtgymnasium zu Königsberg i. Pr., wurde daselbst Michaelis 1877 mit dem Zeugniss der Reife entlassen und studirte auf der Albertus-Universität zu Königsberg Medicin. Im Sommer-Semester 1879 bestand er das Tentamen physicum, absolvirte im Prüfungsjahre 1881/82 das Staats-Examen und bestand am 20. Juni 1882 das Examen rigorosum. Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen resp. Kliniken und Curse folgender Herren Professoren und Privatdocenten:

Albrecht, *Baumgarten*, *Benecke*, *Berthold*, *Burow*, *Grünhagen*, *Hildebrandt*, *Jacobson*, *Jaffé*, *Kupffer*, *Lossen*, *Münster*, *Naunyn*, *Neumann*, *Pincus*, *Samuel*, *Seydel*, *v. Seydlitz*, *Schneider*, *Schönborn*, *Schreiber*, *Stetter*, *Treitel*, *v. Wittich*,

denen Allen er seinen Dank ausspricht.